

(51)

Int. Cl. 2:

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**C 07 D 239/96**

C 07 D 413/04

A 61 K 31/505

DE 26 52 144 A 1

(11)

Offenlegungsschrift**26 52 144**

(21)

Aktenzeichen:

P 26 52 144.8

(22)

Anmeldetag:

16. 11. 76

(43)

Offenlegungstag:

18. 5. 78

(31)

Unionspriorität:

(32) (33) (31) —

(54)

Bezeichnung:

Neue Chinazolidione

(71)

Anmelder:

Merck Patent GmbH, 6100 Darmstadt

(72)

Erfinder:

Giral, Louis, Montpellier (Frankreich)

DE 26 52 144 A 1

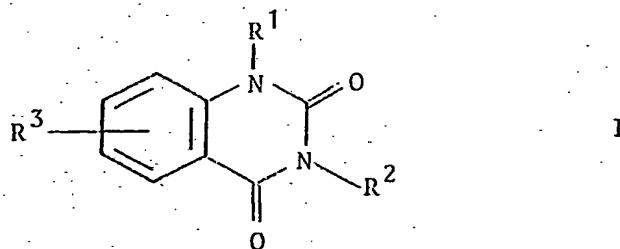
● 5.78 809 820/446

20/100

BEST AVAILABLE COPY

Patentansprüche

1. Chinazolidione der allgemeinen Formel I



worin

- R¹ Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen; durch -COOR⁴, OH,
5 Pyridyl, Piperidino, Morpholino oder Dimethyl-
amino substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen;
Benzyl; durch Methyl, Chlor oder Brom einfach
im Phenylring substituiertes Benzyl; Pro-
pargyl; Naphthyl; Benzoyl; oder Alkenyl mit
10 2 - 4 C-Atomen bedeutet; oder, sofern R² =
H und R³ Halogen bedeuten, Methoxyphenyl,
Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl bedeutet; und,
sofern R² Benzyl oder durch Methyl substi-
tuiertes Phenyl bedeutet, zusätzlich auch H
15 sein kann;
- R² Benzyl; durch Pyridyl oder Morpholino sub-
stituiertes Methyl oder Äthyl; oder durch
Methyl substituiertes Phenyl bedeutet; und,
falls R¹ Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder
20 3,4-Xylyl und R³ Halogen bedeuten, Wasser-
stoff ist;

ORIGINAL INSPECTED

809820/0446

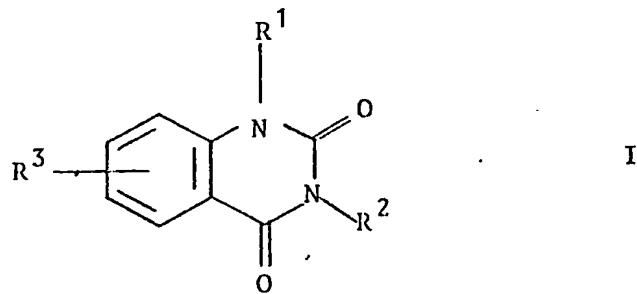
R³ H oder Halogen bedeutet, mit der Maßgabe,
daß R³ Halogen ist, wenn entweder R¹ Alkyl
mit 1 - 6 C-Atomen oder durch -COOC₂H₅ oder
Morpholino substituiertes Äthyl und R² durch
Methyl substituiertes Phenyl bedeuten; oder
wenn R¹ Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder 3,4-
Xylyl bedeutet und R² Wasserstoff ist;
und

R⁴ H oder Alkyl mit 1 - 3 C-Atomen bedeutet,

10 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditions-
salze und quartären Salze.

2. 1-(2-Morpholinoäthyl)-3-(2,3-xylyl)-1H,3H-chinazolin-
2,4-dion.
3. 1-(4-Pyridylmethyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chianzolin-
15 2,4-dion-pikrat.
4. 1-(2-Morpholinoäthyl)-3-(2,6-xylyl)-1H,3H-chinazolin-
2,4-dion.
5. 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthyl)-1H,3H-chinazolin-
2,4-dion-hydrochlorid.
- 20 6. 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthyl)-1H,3H-chinazolin-
2,4-dion-oxalat.
7. 3-(2,6-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion.

8. Verfahren zur Herstellung von Chinazolidionen
der allgemeinen Formel I



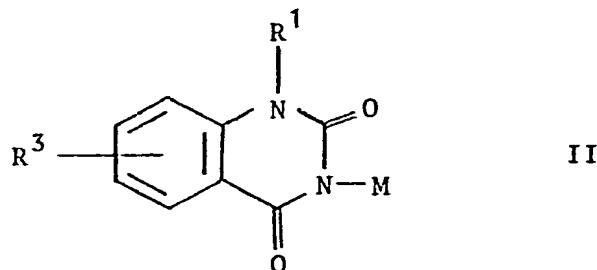
worin

- 5 R¹ Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen; durch -COOR⁴, OH,
Pyridyl, Piperidino, Morpholino oder Dimethyl-
amino substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen;
Benzyl; durch Methyl, Chlor oder Brom einfach
im Phenylring substituiertes Benzyl; Pro-
pargyl; Naphthyl; Benzoyl; oder Alkenyl mit
10 2 - 4 C-Atomen bedeutet; oder, sofern R² =
H und R³ Halogen bedeuten, Methoxyphenyl,
Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl bedeutet; und,
sofern R² Benzyl oder durch Methyl substi-
15 tuiertes Phenyl bedeutet, zusätzlich auch H
sein kann;
- 20 R² Benzyl; durch Pyridyl oder Morpholino sub-
stituiertes Methyl oder Äthyl; oder durch
Methyl substituiertes Phenyl bedeutet; und,
falls R¹ Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder
3,4-Xylyl und R³ Halogen bedeuten, Wasser-
stoff ist;

809820/0446

R³ H oder Halogen bedeutet, mit der Maßgabe,
daß R³ Halogen ist, wenn entweder R¹ Alkyl
mit 1 - 6 C-Atomen oder durch ~COOC₂H₅ oder
Morpholino substituiertes Äthyl und R² durch
5 Methyl substituiertes Phenyl bedeuten; oder
wenn R¹ Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder 3,4-
Xylyl bedeutet und R² Wasserstoff ist;
und

R⁴ H oder Alkyl mit 1 - 3 C-Atomen bedeutet,
10 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditions-
salze und quartären Salze, dadurch gekennzeichnet,
daß man eine Verbindung der Formel II



worin

15 M ein Äquivalent eines Alkali- oder Erdalkali-
metallatoms bedeutet, und

R¹ und R³ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III



20 worin

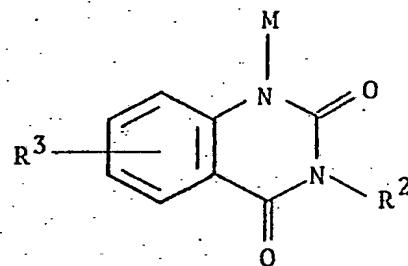
809820/0446

X ein Halogenatom oder Alkyl- oder Arylsulfonyloxy bedeutet, und

R² die oben angegebene Bedeutung hat,

oder einem ihrer Säureadditionssalze umsetzt,

5. oder daß man eine Verbindung der Formel IV



worin

R², R³ und M die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel V

10.

R¹-X

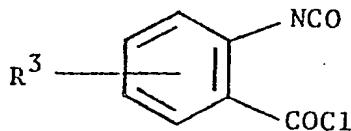
V

worin

R¹ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

oder einem ihrer Säureadditionssalze umsetzt,

oder daß man eine Verbindung der Formel VI



worin

R³ die oben angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel VII



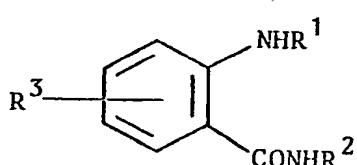
VII

worin

R⁵ Benzyl; oder durch Methyl substituiertes Phenyl bedeutet,

umsetzt,

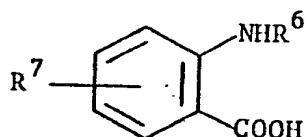
10 oder daß man eine Verbindung der Formel VIII



worin

R¹, R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15 mit Phosgen umsetzt, oder daß man eine Verbindung der Formel IX



worin

R⁶ Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl
und

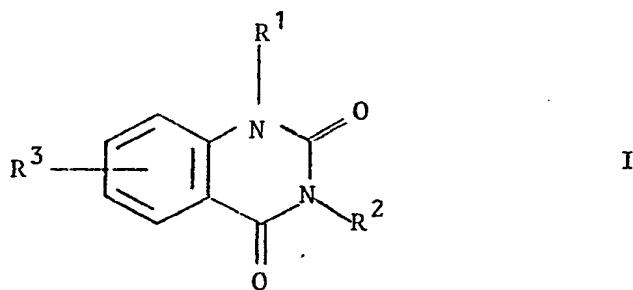
R⁷ Halogen bedeutet,

- 5 mit Harnstoff umsetzt, oder daß man in einer erhaltenen Verbindung der Formel I ($R^1 =$ durch COOR^4 substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen) den Rest R^4 durch Umsetzen mit einem hydrolysierenden Mittel oder einem veresternden Mittel in einen anderen Rest R^4 umwandelt, oder daß man eine Verbindung der Formel I durch Umsetzen mit einer Säure in eines ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze umwandelt, oder durch Behandeln mit einer Base aus einem ihrer Säureadditionssalze in Freiheit setzt, oder daß 10 man eine Verbindung der Formel I mit einem quaternisierenden Mittel umsetzt.
- 15 9. Mittel, enthaltend in der Pharmazie übliche Träger- oder Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I enthält.
- 20 10. Verfahren zur Herstellung eines Mittels nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I zusammen mit mindestens einem in der Pharmazie üblichen Träger- 25 oder Hilfsstoff und gegebenenfalls mit einem weiteren Wirkstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

Merck Patentgesellschaft
mit beschränkter Haftung
Darmstadt

Neue Chinazolindione

Die Erfindung betrifft neue Chinazolindione der allgemeinen Formel I



5 worin

10 R¹ Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen; durch -COOR⁴, OH,
Pyridyl, Piperidino, Morpholino oder Dimethyl-
amino substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen;
Benzyl; durch Methyl, Chlor oder Brom einfach
im Phenylring substituiertes Benzyl; Pro-
pargyl; Naphthyl; Benzoyl; oder Alkenyl mit
2 - 4 C-Atomen bedeutet; oder, sofern R² =
H und R³ Halogen bedeuten, Methoxyphenyl,
Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl bedeutet; und,
sofern R² Benzyl oder durch Methyl substi-
tuiertes Phenyl bedeutet, zusätzlich auch H
sein kann;

809820/0446

- 2 -
2652144

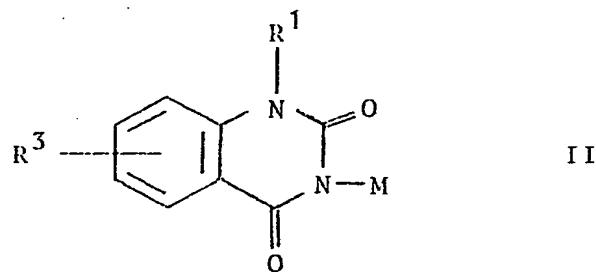
- R² Benzyl; durch Pyridyl oder Morpholino substituiertes Methyl oder Äthyl; oder durch Methyl substituiertes Phenyl bedeutet; und, falls R¹ Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl und R³ Halogen bedeuten, Wasserstoff ist;
- R³ H oder Halogen bedeutet, mit der Maßgabe, daß R³ Halogen ist, wenn entweder R¹ Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen oder durch -COOC₂H₅ oder Morpholino substituiertes Äthyl und R² durch Methyl substituiertes Phenyl bedeuten; oder wenn R¹ Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl bedeutet und R² Wasserstoff ist; und
- R⁴ H oder Alkyl mit 1 - 3 C-Atomen bedeutet,
- 15 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditions-salze und quartären Salze.
- Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung neuer Verbindungen, die vor allem vorteilhaft zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.
- 20 Diese Aufgabe wurde gelöst durch das Auffinden der neuen Verbindungen der Formel I.
- Es wurde gefunden, daß die Chinazolindione der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigen-schaften besitzen. So treten vor allem analgetische und antiinflammatorische Wirkungen auf; einzelne der Verbindungen können auch sedative Eigenschaften zeigen. Die Verbindungen der Formel I können daher grundsätzlich als nichtsteroidale Analgetika bzw. antiinflammatorische Mittel Verwendung finden. Sie 30 können auch als Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden.

809820/0446

BAD ORIGINAL

Gegenstand der Erfindung sind daher Verbindungen der Formel I, in denen R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen haben.

- 5 Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, das darin besteht, daß man eine Verbindung der Formel II



worin

- 10 M ein Äquivalent eines Alkali- oder Erdalkalimetallatoms bedeutet, und

R¹ und R³ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III



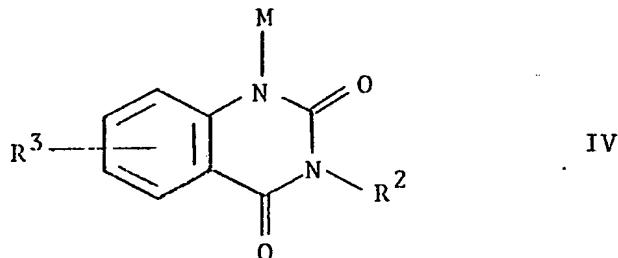
worin

- 15 X ein Halogenatom oder Alkyl- oder Arylsulfonyloxy bedeutet, und

R² die oben angegebene Bedeutung hat,

oder einem ihrer Säureadditionssalze umsetzt,

oder daß man eine Verbindung der Formel IV



worin

R², R³ und M die oben angegebenen Bedeutungen haben,

5 mit einer Verbindung der Formel V

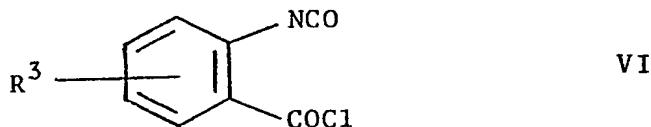


worin

R¹ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

oder einem ihrer Säureadditionssalze umsetzt,

10 oder daß man eine Verbindung der Formel VI



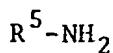
worin

R³ die oben angegebene Bedeutung hat,

- 8 -
12

2652144

mit einer Verbindung der Formel VII



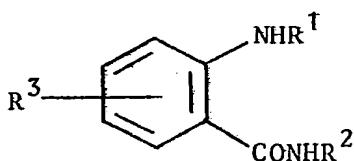
VII

worin

5 R^5 Benzyl; oder durch Methyl substituiertes
Phenyl bedeutet,

umsetzt,

oder daß man eine Verbindung der Formel VIII

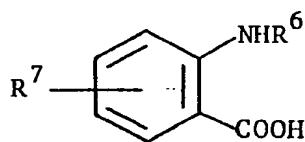


VIII

worin

10 R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Phosgen umsetzt, oder daß man eine Verbindung der Formel IX



IX

worin

15 R^6 Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl oder 3,4-Xylyl
und

R^7 Halogen bedeutet,

809820/0446

mit Harnstoff umsetzt, oder daß man in einer erhaltenen Verbindung der Formel I (R^1 = durch COOR^4 substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen) den Rest R^4 durch Umsetzen mit einem hydrolysierten Mittel

- 5 oder einem veresternden Mittel in einen anderen Rest R^4 umwandelt, oder daß man eine Verbindung der Formel I durch Umsetzen mit einer Säure in eines ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze umwandelt, oder durch Behandeln mit einer Base aus einem 10 ihrer Säureadditionssalze in Freiheit setzt, oder daß man eine Verbindung der Formel I mit einem quartärisierenden Mittel umsetzt.

Ebenso sind Mittel Gegenstand der Erfindung, welche in der Pharmazie übliche Träger- oder Hilfsstoffe enthalten, 15 dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und/oder eines ihrer quartären Salze enthalten.

- Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur 20 Herstellung eines der vorstehend genannten Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und/oder eines ihrer quartären Salze zusammen mit mindestens 25 einem in der Pharmazie üblichen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls zusammen mit einem weiteren Wirkstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

Bei den genannten Mitteln handelt es sich vor allem um pharmazeutische Zubereitungen, die in einem therapeutischen Verfahren Verwendung finden können.

Wenn R¹ Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen bedeutet, so sind diese Alkylreste vorzugsweise unverzweigt. Bevorzugte Alkylreste sind daher Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Penty1 oder Hexyl. Besonders bevorzugt sind die Alkylreste mit 5 1 - 4 C-Atomen. R¹ kann aber auch ein verzweigter Alkylrest mit 1 - 6, insbesondere 1 - 4 C-Atomen sein, bei spielsweise Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Isohexyl, sek.-Butyl, 1-Methylbutyl, 1-Äthylpropyl, 2-Methylbutyl oder tert.-Butyl. Von den verzweigten Alkylresten R¹ 10 ist der Isobutylrest besonders bevorzugt.

R¹ kann auch einen Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen bedeuten, der durch COOR⁴, OH, Pyridyl, Piperidino oder Morpholino substituiert ist. Sofern R¹ einen substituierten Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen bedeutet, ist er vorzugsweise 15 nur einfach substituiert; er kann aber auch mehrfach substituiert sein, insbesondere können 2 oder mehr OH-Gruppen vorhanden sein. Vorzugsweise haben die so substituierten Alkylreste 1 - 3, insbesondere 1 oder 2 C-Atome. R⁴ kann Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 - 3 20 C-Atomen wie Methyl, Äthyl, Propyl oder Isopropyl bedeuten. Bei den durch COOR⁴ substituierten Alkylresten mit 1 - 4 C-Atomen handelt es sich daher vorzugsweise um die folgenden Reste: Hydroxycarbonylmethyl, Methoxy carbonylmethyl, Äthoxycarbonylmethyl, 2-Hydroxycarbonyl- 25 äthyl, 2-Äthoxycarbonyläthyl, 3-Hydroxycarbonylpropyl, 3-Äthoxycarbonylpropyl, 4-Hydroxycarbonylbutyl oder 4-Äthoxycarbonylbutyl. Neben den hier genannten endständig durch COOR⁴ substituierten Alkylresten mit 1 - 4 C-Atomen kommen selbstverständlich auch die anderen 30 durch COOR⁴ substituierten Alkylreste mit 1 - 4 C-Atomen in Frage, welche nicht endständig, sondern an einer beliebigen anderen Stelle durch COOR⁴ substituiert sind. Beispielhaft seien genannt: 1-Äthoxycarbonyläthyl, 1-Äthoxycarbonylpropyl, 2-Äthoxycarbonylpropyl und 35 1-Äthoxycarbonylbutyl.

Wenn R^1 einen durch eine oder mehrere OH-Gruppen substituierten Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen bedeutet, so sind die monosubstituierten unverzweigten Alkylgruppen mit 1 - 4 C-Atomen bevorzugt. Beispielhaft seien genannt: 2-Hydroxyäthyl, 2-Hydroxypropyl, 2-Hydroxybutyl, 3-Hydroxypropyl, 3-Hydroxybutyl und 4-Hydroxybutyl. Von den mehrfach durch OH-Gruppen substituierten Alkylresten mit 1 - 4 C-Atomen seien beispielsweise genannt: 2,3-Dihydroxypropyl, 2,3-Dihydroxybutyl, 2,4-Dihydroxybutyl und 3,4-Dihydroxybutyl.

Wenn R^1 durch Pyridyl, Piperidino oder Morpholino substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen darstellt, so ist dieser Rest vorzugsweise nur durch einen der genannten Heterocyclen substituiert. Handelt es sich bei dem Substituenten um eine Pyridylgruppe, so ist R^1 vorzugsweise eine Pyridylmethylgruppe, insbesondere die 4-Pyridylmethylgruppe. Sofern es sich bei dem Substituenten um die Morphinogruppe handelt, ist R^1 vorzugsweise die 2-Morpholinoäthylgruppe. Falls der Substituent ein Piperidinorest ist, bedeutet R^1 insbesondere den 2-Piperidinoäthyl- oder den 3-Piperidinopropylrest. Daneben können selbstverständlich auch alle anderen Alkylreste mit 1 - 4 C-Atomen durch Pyridyl, Piperidino oder Morpholino substituiert sein. Beispielsweise handelt es sich dann bei R^1 um unverzweigte Pyridylalkylreste mit 1 - 4 C-Atomen, vorzugsweise um die entsprechenden 4-Pyridylalkylreste wie 2-(4-Pyridyl)-äthyl, 2-(4-Pyridyl)-propyl, 2-(4-Pyridyl)-butyl, 3-(4-Pyridyl)-propyl oder 4-(4-Pyridyl)-butyl; 2-Morpholinopropyl, 2-Morpholinobutyl, 3-Morpholinopropyl, 3-Morpholinobutyl oder 4-Morpholinobutyl; 2-Piperidinopropyl, 2-Piperidino-

- butyl, 3-Piperidinobutyl oder 4-Piperidinobutyl.
R¹ kann auch ein durch Dimethylamino substituierter
Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen sein. Vorzugsweise ist dann
der Alkylrest nur durch eine Dimethylaminogruppe, ins-
5 besondere endständig substituiert. Es handelt sich dann
beispielsweise um folgende Reste: 2-Dimethylaminoäthyl,
2-Dimethylaminopropyl, 2-Dimethylaminobutyl, 3-Dimethyl-
aminopropyl, 3-Dimethylaminobutyl oder 4-Dimethylamino-
butyl.
- 10 Weiterhin kann R¹ einen Benzyl-, einen Propargyl-, einen
Naphthyl- oder einen Benzoylrest bedeuten. Wenn R¹ einen
im Phenylring einfach durch Methyl, Chlor oder Brom
substituierten Benzylrest bedeutet, so handelt es sich
um die 2-Methylbenzyl-, 3-Methylbenzyl-, 4-Methylbenzyl-,
15 2-Chlorbenzyl-, 3-Chlorbenzyl-, 4-Chlorbenzyl-, 2-Brom-
benzyl-, 3-Brombenzyl- oder 4-Brombenzylgruppe. Die
in 3- oder 4-Stellung substituierten Benzylreste sind
bevorzugt.
- Wenn R² ein Wasserstoffatom bedeutet und R³ ein Halogen-
20 atom ist, dann ist R¹ auch Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl
oder der 3,4-Dimethylphenylrest. Die Methoxy- bzw.
Äthoxygruppe befindet sich vorzugsweise in der ortho-
oder para-Stellung; sie kann aber auch in der meta-
Stellung auftreten.
- 25 R¹ kann darüber hinaus auch einen Alkenylrest mit 2 - 4
C-Atomen bedeuten. Bevorzugt sind der Allyl-, 2-Butenyl-
und 2-Methylallylrest. Weiterhin kommen folgende Gruppen
in Frage: Vinyl, 1-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Methyl-1-
propenyl und 1-Methyl-1-propenyl.

Schließlich kann R¹ auch ein Wasserstoffatom sein, wenn R² entweder Benzyl oder eine durch Methyl substituierte Phenylgruppe bedeutet.

- R² bedeutet neben Benzyl auch eine durch Pyridyl oder 5 Morpholino substituierte Methyl- oder Äthylgruppe. Falls die Methyl- oder Äthylgruppe durch Pyridyl substituiert ist, so handelt es sich vorzugsweise um 4-Pyridylmethyl oder 2-(4-Pyridyl)-äthyl. Es kommen aber auch in Frage 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 1-(4-Pyridyl)-äthyl, 10 1-(2-Pyridyl)-äthyl, 1-(3-Pyridyl)-äthyl, 2-(2-Pyridyl)-äthyl oder 2-(3-Pyridyl)-äthyl.

- R² kann auch eine durch Methylgruppen substituierte Phenylgruppe bedeuten. Vorzugsweise ist dies ein durch 15 zwei Methylgruppen substituierter Phenylrest, insbesondere der 2,3-Xylyl-, der 2,4-Xylyl- und der 2,6-Xylylrest. Es kommen aber auch in Frage 2,5-Xylyl-, 3,4-Xylyl- und 3,5-Xylylgruppen.

- R² bedeutet Wasserstoff, wenn R¹ eine Methoxyphenyl-, Athoxyphenyl- oder 3,4-Xylylgruppe ist und R³ Halogen 20 bedeutet.

- R³ bedeutet neben Wasserstoff auch Halogen. Bevorzugte Halogenatome sind Chlor und Brom, es kann sich aber auch um Fluor oder Jod handeln. Wenn R³ ein Halogenatom bedeutet, so befindet sich dieses Halogenatom vorzugsweise in der 7-Stellung des Chinazolinsystems; es kann aber auch in den Stellungen 5, 6 oder 8 auftreten. Wenn R¹ einen Alkylrest mit 1 - 6 C-Atomen oder durch Äth-

oxycarbonyl oder Morholino substituiertes Äthyl bedeutet und gleichzeitig R^2 einen durch Methyl substituierten Phenylrest darstellt, so muß R^3 Halogen sein.

Gleiches gilt, wenn R^1 Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl

- 5 oder 3,4-Xylyl bedeutet und R^2 gleichzeitig Wasserstoff ist.

R^4 bedeutet neben Wasserstoff auch Alkyl mit 1 - 3 C-Atomen, insbesondere Äthyl, aber auch Methyl, Propyl oder Isopropyl.

- 10 Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens eines der Symbole R^1 bis R^4 eine der vorstehend als bevorzugt angegebenen Bedeutungen hat. Einige dieser bevorzugten Gruppen von Verbindungen können durch die nachstehenden Teilformeln
15 Ia bis Ig gekennzeichnet werden, die sonst der Formel I entsprechen und in denen die nicht näher bezeichneten Symbole die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen haben, worin jedoch

in Ia R^3 = H oder Cl,

- 20 in Ib R^1 = H oder Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen, und
 R^2 = 2,3-Xylyl, 2,4-Xylyl, 2,5-Xylyl oder
2,6-Xylyl,

in Ic R^1 = Alkenyl mit 2 - 4 C-Atomen oder
Propargyl, und

- 25 R^2 = 2,3-Xylyl, 2,4-Xylyl, 2,5-Xylyl oder
2,6-Xylyl,

in Id R^1 = Wasserstoff, und

- R^2 = 2,3-Xylyl, 2,4-Xylyl, 2,5-Xylyl oder
2,6-Xylyl,

in Ie R^1 = Alkenyl mit 2 - 4 C-Atomen, und
 R^2 = 2-Morpholinoäthyl oder 4-Pyridylmethyl,

in If R^1 = 2-Morpholinoäthyl, 4-Pyridylmethyl,
 2-Piperidinoäthyl oder 3-Piperidinopropyl,
 5 und
 R^2 = 2,4-Xylyl, 2,6-Xylyl,

in Ig R^1 = Methoxyphenyl, Äthoxyphenyl, 3,4-Xylyl,
 R² = Wasserstoff und
 10 R³ = 7-C1,

sowie die physiologisch unbedenklichen Säureadditions-salze und quartären Salze dieser Verbindungen.

Bei den im folgenden beschriebenen Reaktionen zur Herstellung der Ausgangsverbindungen aber auch der Verbindungen der Formel I handelt es sich um Analogieverfahren.

Ihre Reaktionsbedingungen können den Standardwerken der präparativen organischen Chemie entnommen werden, z. B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart oder Organic Syntheses, J.

20 Wiley, New York - London - Sydney.

Die Verbindungen der Formel II sind teils bekannt, teils neu. Die Reste R^1 und R^3 haben die oben bei Formel I angegebenen, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen. M bedeutet vorzugsweise ein Äquivalent

25 eines Alkalimetallatoms wie Lithium, Natrium oder Kalium, wobei Natrium besonders bevorzugt ist, aber auch ein Äquivalent eines Erdalkalimetallatoms, vorzugsweise 1/2 Kalzium. Die neuen Verbindungen der Formel II können in Analogie zu den bekannten 30 Verbindungen der Formel II nach literaturbekannten

- Standardmethoden aus bekannten Vorprodukten hergestellt werden. Es ist z. B. möglich $1H,3H$ -Chinazolin-2,4-dione, welche sonst den Verbindungen der Formel II entsprechen, in denen aber M durch Wasserstoff ersetzt ist, mit stark basischen Alkalimetall- oder Erdalkalimetallverbindungen, vorzugsweise den entsprechenden Alkoholaten, Amiden oder insbesondere Hydriden wie Natriumhydrid, umzusetzen. Man arbeitet in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, vorzugsweise in trockenem Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Die Verbindungen der Formel II werden in der Regel aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umgesetzt.
- 15 Die Verbindungen der Formel III und ihre Säure-additionssalze sind bekannt. R^2 hat die bei der Formel I angegebenen, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen. X bedeutet ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, aber auch z. B. Jod oder einen Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxyrest. Die chemische Natur der Alkyl- bzw. Arylreste ist nicht kritisch, da sie nicht in den Verbindungen der Formel I aufscheinen. Bevorzugte Alkylsulfonyloxyreste sind solche mit bis zu 4 C-Atomen, insbesondere der Methylsulfonyloxy- und der Äthylsulfonyloxyrest. Bevorzugte Arylsulfonyloxyreste haben bis zu 10 C-Atome; besonders bevorzugt sind die Phenyl-, p-Tolyl-, p-Bromphenyl-, α -Naphthyl- und β -Naphthylsulfonyloxyreste.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III erfolgt im allgemeinen zwischen etwa 0° und etwa 95°, vorzugsweise arbeitet man bei Raumtemperatur. Als Lösungsmittel dient in 5 der Regel jenes, welches bereits zur Herstellung der Verbindungen der Formel II verwendet wurde. Vorzugsweise tropft man eine Lösung der Verbindung der Formel III in einem inerten organischen Lösungsmittel, insbesondere dem für die Herstellung der Formel II gewählten Lösungsmittel, zu dem Reaktionsgemisch, welches die Verbindungen der Formel II erhält. Die Reaktionszeiten liegen zwischen etwa 30 Minuten und ca. 8 Stunden.

Die Verbindungen der Formel IV sind teils bekannt, 15 teils neu. Die neuen Verbindungen der Formel IV können in Analogie zu den bekannten Verbindungen der Formel IV ebenfalls nach literaturbekannten Standardmethoden aus bekannten Vorprodukten hergestellt werden. Man kann beispielsweise Verbindungen, die sonst der Formel 20 IV entsprechen, in denen aber M durch Wasserstoff ersetzt ist, in der oben für die Herstellung der Verbindungen der Formel II beschriebenen Weise mit basischen Alkalimetall- oder Erdalkalimetallverbindungen umsetzen. Besonders geeignete basische Verbindungen sind die vorstehend als bevorzugt genannten 25 Alkoholate, Amide oder Hydride. Es ist zweckmäßig, die derart hergestellten Verbindungen der Formel IV nicht aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umzusetzen.

Die Verbindungen der Formel V und ihre Säureadditions-salze sind bekannt. R¹ hat die oben bei Formel I angegebenen, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen. X hat die oben bei der Formel III angegebenen, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V erfolgt unter den vorstehend für die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III beschriebenen Reaktionsbedingungen.

Die Verbindungen der Formel VI sind teils neu, teils vorbekannt. Neue Verbindungen der Formel VI können in Analogie zu literaturbekannten Methoden, wie sie beispielsweise im britischen Patent 752 105 beschrieben sind, aus bekannten Vorprodukten hergestellt werden. Es ist beispielsweise möglich, Anthranilsäure oder entsprechende, durch Halogen substituierte Anthranilsäuren mit überschüssigem Phosgen in einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise in Kohlenwasserstoffen wie Benzol oder Toluol bei etwa 85 ° umzusetzen. Die so erhaltenen Verbindungen der Formel VI werden in der Regel nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umgesetzt.

Bei den Verbindungen der Formel VII handelt es sich entweder um Benzylamin oder um Methylaniline wie m-, o-, p-Toluidin oder insbesondere die verschiedenen Xylydine. Die Verbindungen der Formel VII sind bekannt.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel VI mit einer Verbindung der Formel VII erfolgt vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel unter Wasserausschluß, beispielsweise in trockenen Kohlenwasserstoffen wie Benzol oder Toluol und vorzugsweise unter Verwendung eines tertiären Amins wie tri-Butylamin als Katalysator. Die Reaktion wird vorzugsweise bei Temperaturen zwischen etwa 0 ° und etwa + 40 ° durchgeführt. Es ist vorteilhaft, in einer Inertgasatmosphäre beispielsweise unter Stickstoff zu arbeiten.

Die Verbindungen der Formel VIII sind ebenfalls teils neu, teils bekannt. Die neuen Verbindungen der Formel VIII können in Analogie zu den bekannten Verbindungen der Formel VIII nach literaturbekannten Standardmethoden aus bekannten Vorprodukten hergestellt werden. So ist es beispielsweise möglich, gegebenenfalls durch Halogen substituierte 2-NHR¹-Benzoesäurechloride mit den Aminen R²-NH₂ zu den gewünschten Verbindungen der Formel VIII umzusetzen. Man arbeitet dabei beispielsweise nach der Methode von Schotten-Baumann.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel VIII mit Phosgen erfolgt unter Reaktionsbedingungen wie sie beispielsweise in der DOS 1 545 632 beschrieben sind. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen etwa 70 ° und rund 150 ° C. In der Regel arbeitet man in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, beispielsweise eines Kohlenwasserstoffs, wie Benzol oder Toluol oder eines Halogenkohlenwasserstoffs, wie Chlorbenzol, wobei man in eine Lösung bzw. Suspension einer Verbindung der Formel VIII in einem dieser Lösungsmittel bei der gewünschten Reaktionstemperatur langsam Phosgen einleitet. Die Reaktionszeit beträgt etwa 2 bis 6 Stunden. Der Endpunkt der Umsetzung kann dünnenschicht-chromatographisch festgestellt werden.

Die Verbindungen der Formel IX sind teils bekannt, teils neu. Die neuen Verbindungen der Formel IX können in Analogie zu den bekannten Verbindungen der Formel IX nach literaturbekannten Standardmethoden aus bekannten Vorstufen hergestellt werden.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel IX mit Harnstoff erfolgt vorzugsweise ohne Lösungsmittel durch Verschmelzen der beiden Komponenten. Man arbeitet bei Temperaturen zwischen etwa 140 und etwa 10 230 °; die Reaktionszeit beträgt 4 bis 8 Stunden.

Eine erhaltene Verbindung der Formel I ($R^1 =$ durch COOR^4 substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen und $R^4 =$ Alkyl mit 1 - 3 C-Atomen) kann durch Behandeln mit einem hydrolysierenden Mittel in eine andere Verbindung der Formel I ($R^1 =$ durch COOH substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen) umgewandelt werden. Hydrolysierende Mittel sind wässrige Lösungen von Säuren oder Basen, vorzugsweise verdünnte wässrige Lösungen starker Mineralsäuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure; oder verdünnte wässrige Lösungen von vorzugsweise Alkalimetallhydroxyden oder -carbonaten wie NaOH , KOH oder Na_2CO_3 .

Eine erhaltene Verbindung der Formel I ($R^1 =$ durch COOH substituiertes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen) kann 25 durch Umsetzen mit einem veresternden Mittel in eine andere Verbindung der Formel I mit $R^1 = \text{COOR}^4$, $R^4 =$ Alkyl mit 1 - 3 C-Atomen) umgewandelt werden. Veresternde Mittel sind z. B. Alkohole mit 1 - 3 C-Atomen wie Methanol, Äthanol, Propanol und Isopropyl-

alkohol in Gegenwart einer starken organischen oder anorganischen Säure, beispielsweise einer Sulfonsäure wie p-Toluolsulfinsäure, oder einer Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure. Auch Diazoalkane mit 1 - 3 C-Atomen sind geeignete veresternde Mittel, vorzugsweise Diazomethan.

Eine erhaltene Verbindung der Formel I kann ferner durch Behandeln mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz umgewandelt werden. Hierfür eignen sich vorzugsweise starke Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, z. B. Mineralsäuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder starke organische Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren wie Ameisensäure, Methan-, Äthan-, Benzol-, p-Toluol-, Dodezylbenzol- oder 2-Hydroxyäthansulfinsäure oder Laurylschwefelsäure, aber auch Tiglinsäure.

Man kann die Verbindungen der Formel I aus ihren Säureadditionssalzen auch durch Behandeln mit einer Base, vorzugsweise einem Alkalimetallhydroxyd oder einem Alkalimetallcarbonat wie NaOH, KOH, Na_2CO_3 oder K_2CO_3 in Freiheit setzen.

Schließlich ist es auch möglich eine Verbindung der Formel I durch Umsetzen mit einem quarternisierenden Mittel in ein quartäres Salz überzuführen. Als quarternisierende Mittel eignen sich beispielsweise Alkylhalogenide, vorzugsweise -bromide oder -jodide wie Methylbromid, Äthylbromid, Methyljodid oder Äthyljodid.

Die Verbindungen der Formel I sowie ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze und quartären Salze können im Gemisch mit festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Arzneimittelträgern als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topikale Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyäthylen-glykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke Magnesiumstearat, Talk, Vaseline, Cholesterin. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topikale Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Diese Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Die Zubereitungen können, falls erwünscht, auch weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. Antiphlogistika, und/oder Vitamine. Intramuskulär applizierte Lösungen können z. B. zusammen mit bekannten Analgetika verabreicht werden.

Die neuen Verbindungen werden in der Regel in Analogie zu bekannten nichtsteroidalen Analgetika appliziert, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 10 und 5000, insbesondere zwischen 100 und 1000 mg pro Dosierungs-

einheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen 50 und 500 mg/kg Körpergewicht bei oraler Applikation, zwischen 200 und 400 mg/kg Körpergewicht bei rektaler Applikation und zwischen 50 und 200 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Applikation. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindungen, vom Alter, Körpergewicht, dem allgemeinen Gesundheitszustand, dem Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

Jede der in den folgenden Beispielen genannten Verbindungen der Formel I ist zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen besonders geeignet.

Beispiel 1

- 20 Man erhitzt ein Gemisch aus 27,85 g 4-Chlor-N-(2-methoxyphenyl)-anthranilsäure und 6 g Harnstoff 6 Stunden auf 200 °. Nach dem Erkalten kristallisiert man das Reaktionsprodukt aus Äthanol um und erhält 7-Chlor-1-(2-methoxyphenyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 186 °.
- 25 Analog erhält man aus

4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-anthranilsäure,
4-Chlor-N-(2-äthoxyphenyl)-anthranilsäure,
4-Chlor-N-(3,4-dimethylphenyl)-anthranilsäure

durch Umsetzen mit Harnstoff in der Schmelze

7-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-1H,3H-chinazolin-
2,4-dion, F = 252 - 254 °,
7-Chlor-1-(2-äthoxyphenyl)-1H,3H-chinazolin-
2,4-dion, F = 178 °, und
5 7-Chlor-1-(3,4-dimethylphenyl)-1H,3H-
chinazolin-2,4-dion, F ca. 300 °.

Beispiel 2

Man kocht 2,66 g 1-(3-Methylbenzyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-
dion und 1,6 ml Methyljodid 3 Stunden in 30 ml 2,8 %iger
10 methanolischer NaOH. Nach dem Erkalten wird der erhaltene
Niederschlag filtriert, mit Wasser gewaschen und aus
Äthanol umkristallisiert. Man erhält 3-Methyl-1-(3-methyl-
benzyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 158 °.

Das Ausgangsprodukt wird wie folgt hergestellt: Man
15 kocht 0,15 Mol Anthranilsäure, 0,15 Mol 3-Methylbenzyl-
bromid und 0,08 Mol K₂CO₃ 11 Stunden in 70 ml Wasser
und erhält nach dem Erkalten N-(3-Methylbenzyl)-
anthranilsäure als Niederschlag. Man erhitzt ein
äquimolares Gemisch aus N-(3-Methylbenzyl)-anthranil-
20 säure und Harnstoff 6 Stunden auf 160 °, lässt das
Reaktionsgemisch erkalten und erhält nach Umkristalli-
sieren des Gemisches aus Äthanol 1-(3-Methylbenzyl)-1H,
3H-chinazolin-2,4-dion, F = 193 °.

Beispiel 3

25 Man röhrt ein Gemisch aus 2 g Natriumhydrid, 40 ml Di-
methylformamid und 3,5 g 1-(2-Methylallyl)-1H,3H-
chinazolin-2,4-dion 40 Minuten bei Raumtemperatur unter
Stickstoff, kühlt kann das Gemisch auf 0°, gibt 6,2 g

1-Chlor-2-morpholinoäthan-hydrochlorid zu, erhitzt 12 Stunden auf 85 °, gießt nach dem Erkalten in Wasser, extrahiert mit Chloroform und erhält nach Abdestillieren des Lösungsmittels 1-(2-Methylallyl)-3-(2-morpholino-
5 äthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 105 ° (aus Äthanol); Pikrat F = 168 °, Jodmethylat F = 230 °, Oxalat F = 195 °, Hydrochlorid F = 190 °.

Analog erhält man aus 1-(2-Methylallyl)-1H,3H-chinazolin-
10 3,4-dion und 1-Chlor-2-piperidinoäthan das 1-(2-Methyl-allyl)-3-(2-piperidinoäthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, Pikrat F = 207 °, Jodmethylat F = 203 °.

Beispiel 4

Man gibt zu 11,3 g 2-Isocyanato-benzoylchlorid, gelöst in 125 ml trockenem Toluol bei 5 ° unter Rühren und unter
15 Stickstoff, ein Gemisch aus 7,1 g 2,4-Dimethylanilin, 10,2 g Tri-n-butylamin und 190 ml trockenem Toluol, röhrt 12 Stunden bei 20 ° und weitere 7 Stunden bei 110 °, destilliert das Lösungsmittel ab, wäscht den Rückstand mit 50 ml Wasser und 50 ml Äthanol und erhält
20 nach Umkristallisieren des Rückstands aus Äthanol 3-(2,4-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 221 °.

Beispiel 5

Analog Beispiel 2 erhält man aus 3-(2,4-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion über das Na-Salz durch Umsetzen
25 mit Methyljodid das 3-(2,4-Xylyl)-1-methyl-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 184 °.

Analog Beispiel 3 erhält man aus dem Na-Salz des
 3-(2,4-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dions durch Um-
 setzen mit den entsprechenden Halogeniden der Formel
 V die in den folgenden Beispielen 6 bis 33 genannten
 5 Verbindungen der Formel I:

Bei- spiel	Halogenid der Formel V und Reaktions- produkt der Formel I
6	durch Umsetzen mit Äthylbromid das 1-Äthyl- 3-(2,4-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 116 °;
10 7	durch Umsetzen mit Propylbromid das 1-Propyl- 3-(2,4-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 158 - 159 °;
15 8	durch Umsetzen mit Butylbromid das 1-Butyl- 3-(2,4-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 131 °;
20 9	durch Umsetzen mit Isobutylbromid das 1- Isobutyl-3-(2,4-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4- dion, F = 121 °;
20 10	durch Umsetzen mit Allylbromid das 1-Allyl- 3-(2,4-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 145 - 146 °;
25 11	durch Umsetzen mit 1-Brom-2-butene das 1-(2-Butenyl)-3-(2,4-Xylyl)-1H,3H-china- zolin-2,4-dion, F = 108 °;
25 12	durch Umsetzen mit 2-Methylallylchlorid das 1-(2-Methyl-allyl)-3-(2,4-Xylyl)-1H,3H- chinazolin-2,4-dion, F = 125 °;
30 13	durch Umsetzen mit Propargylchlorid das 1- Propargyl-3-(2,4-Xylyl)-1H,3H-chinazolin- 2,4-dion, F = 195 °;

Bei- spiel	Halogenid der Formel V und Reaktions- produkt der Formel I
14	durch Umsetzen mit 2-Chloressigsäureäthylester das 1-Athoxycarbonylmethyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 70 - 75 °;
5	durch Umsetzen mit Benzoylchlorid das 1-Benzoyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 180 - 181 °;
15	durch Umsetzen mit Benzylchlorid das 1-Benzyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 163 °;
10 16	durch Umsetzen mit 2-Chlorbenzylchlorid das 1-(2-Chlorbenzyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 160 °;
17	durch Umsetzen mit 4-Chlorbenzylchlorid das 1-(4-Chlorbenzyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 183 °;
15 18	durch Umsetzen mit 4-Brombenzylchlorid das 1-(4-Brombenzyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 212 °;
19	durch Umsetzen mit 2-Methylbenzylbromid das 1-(2-Methylbenzyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 160 °;
20	durch Umsetzen mit 3-Methylbenzylbromid das 1-(3-Methylbenzyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 120 °;
25 21	durch Umsetzen mit 4-Methylbenzylchlorid das 1-(4-Methylbenzyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 160 °;
22	durch Umsetzen mit 1-Naphthylmethylichlorid das 1-(1-Naphthylmethyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 223 °;
30 23	

Beispiel	Halogenid der Formel V und Reaktionsprodukt der Formel I
24	durch Umsetzen mit dem Hydrochlorid des 4-chlormethylpyridins das 1-(4-Pyridylmethyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 160 °, Pikrat F = 260 °, Hydrochlorid F = 110 °, Jodmethylat F = 190 °;
5	
25	durch Umsetzen mit 1-Chlor-3-dimethylamino-propan das 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, Pikrat F = 264 °, Hydrochlorid F = 184 °, Jodmethylat F = 264 °;
10	
26	durch Umsetzen mit dem Hydrochlorid das 1-Chlor-2-piperidinoäthans das 1-(2-Piperidinoäthyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 143 °, Pikrat F = 165 °, Hydrochlorid F = 255 °, p-Toluolsulfonat F = 195 °, Jodmethylat F = 234 °;
15	
27	durch Umsetzen mit dem Hydrochlorid des 1-Chlor-2-morpholinoäthans das 1-(2-Morpholinoäthyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 162 °, Pikrat F = 215 °, Hydrochlorid F = 280 °, p-Toluolsulfonat F = 135 °, Jodmethylat F = 230 °;
20	
25	28 durch Umsetzen mit Pentylbromid das 1-Pentyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 88 °;
29	durch Umsetzen mit Hexylbromid das 1-Hexyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 89 °;
30	30 durch Umsetzen mit 2-Chloräthanol das 1-(2-Hydroxyäthyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 130 °;

Bei- spiel	Halogenid der Formel V und Reaktions- produkt der Formel I
31	durch Umsetzen mit Methyl-4-chlorbutyrat
5	das 1-(3-Methoxycarbonylpropyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 105 °;
32	durch Umsetzen mit 1-Chlor-2,3-dihydroxypropan das 1-(2,3-Dihydroxypropyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 55 °;
10	durch Umsetzen mit dem Hydrochlorid des 1-Chlor-3-piperidinopropan das 1-(3-Piperidinopropyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 125 °, Hydrochlorid F = 205 °, Pikrat F = 195 °, Oxalat F = 160 °, Jodmethylat F = 175 °, p-Tolylsulfonat F = 200 °.
15	

Beispiel 34

Man kocht 2 g 1-Äthoxycarbonylmethyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion 6 Stunden in 60 ml 2 normaler wässriger Salzsäure, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach Umkristallisieren des Rückstands aus Äthanol 1-Hydroxycarbonylmethyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 165 °.

25 Beispiel 35

(a) Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzen des Na-Salzes des 1-(2-Butenyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dions mit dem Hydrochlorid des 1-Chlor-2-morpholinoäthans

das 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthy1)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 95°.

- 5 (b) Man leitet 2 Stunden Chlorwasserstoffgas durch eine Lösung von 1 g 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthy1)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion in 40 ml Äthylacetat, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach Umkristallisieren des Rückstands aus Äthanol das Hydrochlorid des 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthy1)-1H,3H-chinazolin-2,4-dions, F = 195°.

10 In analoger Weise können die anderen in dieser Anmeldung genannten Hydrochloride hergestellt werden.

- 15 (c) Man kocht äquimolare Mengen von 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthy1)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion und Pikrinsäure 1 Stunde in Äthanol und erhält nach Umkristallisieren des Niederschlags aus Äthanol das Pikrat des 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthy1)-1H,3H-chinazolin-2,4-dions, F = 228°.

In analoger Weise können die anderen in dieser Anmeldung genannten Pikrate hergestellt werden.

- 20 (d) Man kocht äquimolare Mengen von 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthy1)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion und Oxalsäure 1 Stunde in Methanol, lässt 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen und erhält nach Umkristallisieren des Niederschlags aus Äthanol des Oxalat des 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholinoäthy1)-1H,3H-chinazolin-2,4-dions, F = 227°.

In analoger Weise können die anderen in dieser Anmeldung genannten Oxalate hergestellt werden.

(e) Man führt 0,004 Mol 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholino-äthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion mit 10 g Methyljodid bei Raumtemperatur 2 Stunden in 100 ml Aceton, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach 5 Umkristallisieren des Lösungsmittels aus Äthanol das Jodmethyлат des 1-(2-Butenyl)-3-(2-morpholino-äthyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dions, F = 215 °.

In analoger Weise können die anderen in dieser Anmeldung genannten Jodmethyлатe hergestellt werden.

10 Beispiel 36

Analog Beispiel 3 erhält man aus dem Na-Salz des 1-(2-Butenyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dions durch Umsetzen mit dem Hydrochlorid des 4-Chlormethylpyridins das 1-(2-Butenyl)-3-(4-pyridylmethyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, 15 F = 145 °, Hydrochlorid F = 257 °, Pikrat F = 187 °, Oxalat F = 155 °, Jodmethyлат F = 70 °.

Analog Beispiel 4 sind durch Umsetzen von 2-Isocyanato-benzoylchlorid mit den entsprechenden Dimethylanilinen der Formel VII die in den folgenden Beispielen 37 bis 20 40 genannten Verbindungen der Formel I erhältlich

Bei- spiel	Dimethylanilin der Formel VII und Ver- bindung der Formel I
37	durch Umsetzen mit 2,3-Dimethylanilin das 3-(2,3-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 275 °;
25 38	durch Umsetzen mit 2,5-Dimethylanilin das 3-(2,5-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 228;

Bei- spiel	Dimethylanilin der Formel VII und Ver- bindung der Formel I
39	durch Umsetzen mit 2,6-Dimethylanilin das 3-(2,6-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 220 °;
5	durch Umsetzen mit 3,4-Dimethylanilin das 3-(3,4-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 259 °.
40	

Beispiel 41

- 10 Man kocht 8 g 1-(2-Cyanoäthyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-china-
zolin-2,4-dion (F = 132 °), 2 Stunden mit 45 ml 35,5
%iger wässriger Salzsäure und erhält nach Abdestillieren
des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstands
aus Äthanol 1-(2-Hydroxycarbonyläthyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,
15 3H-chinazolin-2,4-dion, F = 240 °.

Das Ausgangsmaterial ist erhältlich durch 24stündigiges
Rühren eines Gemisches aus 3-(2,4-Xylyl)-1H,3H-china-
zolin-2,4-dion und Acrylnitril in Pyridin in Gegenwart
von Benzyltrimethylammoniumhydroxyd bei 70 °.

- 20 Analog Beispiel 3 sind aus dem Na-Salz des 3-(2,3-Xylyl)-
1H,3H-chinazolin-2,4-dions durch Umsetzen mit dem ent-
sprechenden Halogenid der Formel V die in den folgenden
Beispielen 42 bis 44 genannten Verbindungen der Formel I
erhältlich:

Bei- spiel	Halogenid der Formel V und Reaktions- produkt der Formel I
42	durch Umsetzen mit Methyljodid das 1-Methyl-3-(2,3-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 202 °;
43	durch Umsetzen mit Äthylbromid das 1-Äthyl-3-(2,3-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 146 °;
44	durch Umsetzen mit Butylbromid das 1-Butyl-3-(2,3-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 148 °.
10	
15	Analog Beispiel 3 sind aus dem Na-Salz des 3-(2,6-Xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dions durch Umsetzen mit dem entsprechenden Halogenid der Formel V die in den folgenden Beispielen 45 bis 49 genannten Verbindungen der Formel I erhältlich:
Bei- spiel	Halogenid der Formel V und Reaktions- produkt der Formel I
45	durch Umsetzen mit Methyljodid das 1-Methyl-3-(2,6-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 165 °;
20	
46	durch Umsetzen mit Äthylbromid das 1-Äthyl-3-(2,6-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 175 °;
25	
47	durch Umsetzen mit Butylbromid das 1-Butyl-3-(2,6-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 140 °;
48	durch Umsetzen mit dem Hydrochlorid des 1-Chlor-2-morpholinoäthans das 1-(2-Morpholinoäthyl)-3-(2,6-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, F = 180 °, Hydrochlorid F = 160 °, Pikrat F = 230 °, Jodmethyle F = 250 °;
30	

809820/0446

Bei- spiel	Halogenid der Formel V und Reaktions- produkt der Formel I
49	durch Umsetzen mit dem Hydrochlorid des 4-Chlormethylpyridins das 1-(4-Pyridylmethyl)-
5	3-(2,6-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, $F = 183^\circ$, Hydrochlorid $F > 340^\circ$, Pikrat $F = 165^\circ$, Jodmethylat $F = 160^\circ$.

Beispiel 50

- Man leitet durch eine Suspension von 4 g 2,4-Dimethyl-N-(2-methylaminobenzoyl)-anilin in 60 ml Toluol bei 80° Phosgen, stellt nach 1 Stunde die Phosgenzufuhr ab, kocht das Reaktionsgemisch 1 Stunde, läßt erkalten und erhält nach Umkristallisieren des Niederschlags aus Äthanol das 1-Methyl-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dion, $F = 184^\circ$.

Die nachstehenden Beispiele betreffen Mischungen von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und/oder ihrer quartären Salze mit in der Pharmazie üblichen Träger- oder Hilfsstoffen, welche vor allem als Arzneimittel verwendet werden können.

Beispiel A

- Ein Gemisch, bestehend aus 50 g 1-(2-Morpholinoäthyl)-3-(2,4-xylyl)-1H,3H-chinazolin-2,4-dionhydrochlorid, 25 2 g Cellulose, 50 g Lactose, 16 g Maisstärke und 2 g Magnesiumstearat, wird in üblicher Weise zu Tabletten gepreßt, derart, daß jede Tablette 50 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel B

Analog Beispiel A werden Tabletten geprägt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug, bestehend aus Zucker, Maisstärke, Talk und Tragant, überzogen werden.

Analog sind Tabletten und Dragees erhältlich, die eine oder mehrere der übrigen Wirkstoffe der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säure-additionssalze und/oder eines ihrer quartären Salze enthalten.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.